



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIEL CAMISÃO BORTOT

PET/CT ÓSSEO COM FLUORETO-¹⁸F É EFICAZ NA EXCLUSÃO DE
METÁSTASES EM PACIENTES COM CINTILOGRAFIA ÓSSEA INDETERMINADA

*¹⁸F-FLUORIDE PET/CT IS HIGHLY EFFECTIVE FOR EXCLUDING METASTASES
IN PATIENTES WITH EQUIVOCAL BONE SCINTIGRAPHY*

CAMPINAS

2015

DANIEL CAMISÃO BORTOT

PET/CT ÓSSEO COM FLUORETO-18F É EFICAZ NA EXCLUSÃO DE
METASTASES EM PACIENTES COM CINTILOGRAFIA ÓSSEA INDETERMINADA

*¹⁸F-FLUORIDE PET/CT IS HIGHLY EFFECTIVE FOR EXCLUDING BONE
METASTASES EVEN IN PATIENTS WITH EQUIVOCAL BONE SCINTIGRAPHY*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências na Área de Concentração
em Clínica Médica.

*Thesis presented to the Faculty of the University of Campinas in partial
fulfillment of the requirements for the degree of Doctor, in the area of
Clinical Science.*

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
DANIEL CAMISÃO BORTOT, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS.

CAMPINAS

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B648p Bortot, Daniel Camisão, 1979-
PET/CT ósseo com Fluoreto-18F é eficaz na exclusão de metástases em
pacientes com cintilografia óssea indeterminada / Daniel Camisão Bortot. –
Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Celso Darío Ramos.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Metástase neoplásica. 2. Oncologia. 3. Estadiamento de neoplasias. 4.
Técnicas de diagnóstico por radioisótopos. 5. Tomografia por emissão de
pósitrons. 6. Cintilografia. I. Ramos, Celso Darío, 1964-. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: 18F-fluoride PET/CT is highly effective for excluding metastases in
patients with equivocal bone scintigraphy

Palavras-chave em inglês:

Neoplasm metastasis

Oncology

Neoplasm staging

Diagnostic techniques, Radioisotope

Positron-Emission tomography

Radionuclide Imaging

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Celso Darío Ramos [Orientador]

Carlos Alberto Buchpiguel

Heitor Naoki Sado

Rodrigo Gonçalves Pagnano

Nelson Marcio Gomes Caserta

Data de defesa: 06-10-2015

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

DANIEL CAMISÃO BORTOT

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS**
- 2. PROF. DR. NELSON MARCIO GOMES CASERTA**
- 3. PROF. DR. RODRIGO GONÇALVES PAGNANO**
- 4. PROF. DR. CARLOS ALBERTO BUCHPIGUEL**
- 5. PROF. DR. HEITOR NAOKI SADO**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 06/10/2015

DEDICATÓRIA

À minha esposa Izabela que sempre com sabedoria me conduz aos caminhos mais sensatos. Uma grande companheira, me rejuvenescendo a cada dia, me tornando mais completo.

Aos meus Pais, Sueli e Cezar, pela dedicação incondicional para minha formação, preocupação e amor.

À minha família, sempre presente em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Celso Darío Ramos, pela oportunidade e orientação para desenvolver essa pesquisa, total apoio e disponibilidade, pelas opiniões e críticas, colaboração na solução das dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo do projeto e principalmente pelas palavras de incentivo.

Aos docentes do serviço de medicina nuclear da UNICAMP, pela participação e colaboração plena, que me fizeram entender o verdadeiro conceito de centro formador. Com a vivencia e contribuição dos senhores, a medicina nuclear só tem a agradecer.

Aos funcionários e amigos do serviço de medicina nuclear da UNICAMP, pelo aprendizado em minha formação.

À MN&D – Medicina Nuclear Diagnóstico e Terapia, pela ajuda em todas as etapas do desenvolvimento desse projeto.

À Comissão de Ensino e Pesquisa, Estatística – FCM / UNICAMP.

À CPG / FCM - UNICAMP– comissão de pós-graduação, sempre orientando e amparando de maneira exemplar seus alunos.

Ao apoio da equipe do SAM / HC – UNICAMP – Serviço de Arquivos Médicos.

Aos grandes amigos da Residência Médica, que me acolheram desde minha chegada a Campinas / SP.

À FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo incentivo ao projeto.

RESUMO

Finalidade: A cintilografia óssea (CO) tem sido amplamente utilizada por muitos anos para o diagnóstico de metástases ósseas, apesar da sua baixa especificidade e taxa significativa de lesões indeterminadas. PET/CT ósseo com fluoreto- ^{18}F tem comprovada alta sensibilidade e especificidade na detecção de lesões ósseas malignas, mas a sua eficácia em pacientes com lesões inconclusivas na CO não está bem documentada. Este estudo avaliou a capacidade do PET/CT com fluoreto- ^{18}F para excluir metástases ósseas em pacientes com diferentes tumores malignos primários e achados inespecíficos na CO.

Métodos: Foram estudados 42 pacientes (34-88 anos de idade, 26 mulheres), com diferentes tipos de tumores. Todos os pacientes haviam realizado CO para estadiamento ou reestadiamento, a qual havia apresentado achados inconclusivos. Todos foram submetidos a PET/CT com fluoreto- ^{18}F . Todas as anormalidades identificadas nas imagens das COs foram comparadas visualmente com os achados das imagens de PET/CT.

Resultados: Todas os 96 lesões inconclusivas encontradas nas COs dos 42 pacientes foram identificadas nas imagens de PET/CT. PET/CT com fluoreto- ^{18}F corretamente excluiu metástases ósseas em 23 pacientes (68 lesões). Dos 19 pacientes (28 lesões), classificados por PET/CT como metastáticos, 3 (5 lesões) foram classificados como livre de metástases ósseas no seguimento. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo das imagens PET/CT com fluoreto- ^{18}F foram, respectivamente, 100%, 88%, 84% e 100% para a identificação de pacientes portadores de metástases ósseas (análise por paciente) e 100%, 93%, 82% e 100% para a identificação das lesões metastáticas (análise por lesão).

Conclusão: Diversos fatores que tornam a CO inconclusiva não afetam as imagens PET/CT com fluoreto- ^{18}F , as quais apresentam alta sensibilidade e elevado valor preditivo negativo para a exclusão de metástases ósseas em pacientes com achados inconclusivos na CO convencional.

PALAVRAS CHAVE

1. Metástase neoplásica. 2. Oncologia. 3. Estadiamento de neoplasias. 4. Técnicas de diagnóstico por radioisótopos. 5. Tomografia por emissão de pósitrons. 6. Cintilografia.

ABSTRACT

Purpose: Bone scintigraphy (BS) has been used extensively for many years for the diagnosis of bone metastases despite its low specificity and significant rate of equivocal lesions. ^{18}F -Fluoride PET/CT has been proven to have a high sensitivity and specificity in the detection of malignant bone lesions, but its effectiveness in patients with inconclusive lesions on BS is not well documented. This study evaluated the ability of ^{18}F -fluoride PET/CT to exclude bone metastases in patients with various malignant primary tumours and nonspecific findings on BS.

Methods: We prospectively studied 42 patients (34–88 years of age, 26 women) with different types of tumours. All patients had BS performed for staging or restaging purposes but with inconclusive findings. All patients underwent ^{18}F -fluoride PET/CT. All abnormalities identified on BS images were visually compared with their appearance on the PET/CT images.

Results: All the 96 inconclusive lesions found on BS images of the 42 patients were identified on PET/CT images. ^{18}F -Fluoride PET/CT correctly excluded bone metastases in 23 patients (68 lesions). Of 19 patients (28 lesions) classified by PET/CT as having metastases, 3 (5 lesions) were finally classified as free of bone metastases on follow-up. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of ^{18}F -fluoride PET/CT were, respectively, 100 %, 88 %, 84 % and 100 % for the identification of patients with metastases (patient analysis) and 100 %, 93%, 82 % and 100 % for the identification of metastatic lesions (lesion analysis).

Conclusion: The factors that make BS inconclusive do not affect ^{18}F -fluoride PET/CT which shows a high sensitivity and negative predictive value for excluding bone metastases even in patients with inconclusive conventional BS.

KEY WORDS

1. Neoplasm metastasis. 2. Oncology. 3. Neoplasm staging. 4. Diagnostic techniques
Radioisotope. 5. Positron-Emission tomography. 6. Radionuclide Imaging

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CO: cintilografia óssea
- CT: tomografia computadorizada (do inglês, *computed tomography*)
- ^{18}F : flúor-18 (isótopo radiativo do elemento flúor, que emite pósitrons)
- FDG- ^{18}F : 2-fluoro-2-desoxi-D-glicose marcada com ^{18}F (análogo radioativo da glicose marcado com flúor-18)
- MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$: metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m
- PET: tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, *positron emission tomography*)
- PET/CT: equipamento híbrido que associa PET e CT. Esta sigla também é usada para se referir às imagens produzidas nesse equipamento.
- RNM: ressonância nuclear magnética
- SPECT: tomografia por emissão de fóton único (do inglês, *single photon emission computed tomography*)
- SPECT/CT: equipamento híbrido que associa SPECT e CT. Esta sigla também é usada para se referir às imagens produzidas nesse equipamento.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	01
2 OBJETIVOS	08
3 RESULTADOS	09
3.1 ARTIGO ORIGINAL PUBLICADO	10
3.2 CAPITULO DE LIVRO PUBLICADO	17
4 CONCLUSÕES GERAIS	31
5 REFERÊNCIAS	32
6 ANEXOS	35

INTRODUÇÃO GERAL

A remodelação óssea é um processo fisiológico em que o tecido envelhecido ou com dano é removido por osteoclastos (células de reabsorção óssea) e, em seguida, é substituído por um novo osso formado por osteoblastos (células formadoras de osso) (1, 2). No caso das metástases ósseas, ocorre um complexo conjunto de processos celulares e teciduais que incluem a ativação de osteoclastos e osteoblastos, mineralização óssea, atuação das células cancerosas e de células inflamatórias, produção de fatores de crescimento e produção de citocinas. A fisiopatologia da doença óssea metastática inclui, ainda, diversos outros aspectos, como o aumento da vascularização (em áreas de medula vermelha), e a produção de moléculas adesivas pelas células tumorais, que se ligam à matriz óssea e estroma da medula (2-5).

A cintilografia óssea (CO) com radiofármacos marcados com tecnécio-^{99m}Tc, tais como o MDP-^{99m}Tc, vem sendo utilizada extensivamente há muitos anos no diagnóstico de metástases ósseas (6-8). No entanto, ela apresenta uma especificidade relativamente baixa na detecção de metástases, com uma taxa significativa de lesões indeterminadas, uma vez que o tecido ósseo pode ser comprometido por vários tipos de doenças (9). Várias técnicas têm sido propostas para a correlação anatômica e posterior avaliação das lesões inconclusivas, tais como radiografia óssea, a tomografia computadorizada (CT: do inglês, *computed tomography*), ressonância nuclear magnética (RNM) e biópsia (9, 10). Estes procedimentos adicionais podem ser demorados, especialmente em pacientes com múltiplas lesões inconclusivas, e a correlação anatômica das anormalidades encontradas são difíceis em muitos pacientes. A obtenção de imagens SPECT

(tomografia por emissão de fóton único: do inglês, *single photon emission computed tomography*) ou SPECT/CT (imagens produzidas em equipamentos híbridos que associam SPECT e CT) também representam uma alternativa (11) que pode complementar a CO.

Diversos estudos demonstram a elevada sensibilidade e especificidade das imagens PET (tomografia por emissão de pósitrons: do inglês, *positron emission tomography*) ou PET/CT (imagens produzidas em equipamentos híbridos que associam PET e CT) obtidas com o radiofármaco fluoreto- ^{18}F na detecção de metástases ósseas. Esses estudos demonstram a melhor acurácia dessa técnica em relação a SPECT ou SPECT/CT (12, 13). Além disso, levando-se em consideração que a aquisição da CO de rotina leva pelo menos 30 min, incluindo estudo de corpo inteiro e imagens estáticas, e aumenta para pelo menos 45 min quando uma aquisição SPECT ou SPECT/CT é incluída, há um tempo despendido de quase 4 horas entre a injeção de MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e aquisição final das imagens. No caso de PET/CT com fluoreto- ^{18}F , esse tempo pode ser reduzido para até 1 hora, o que implica uma logística muito mais favorável para o serviço de medicina nuclear.

A disponibilidade crescente de equipamentos PET e PET/CT tem estimulado um interesse cada vez maior em outros radiofármacos além do 2-fluoro-2-desoxi-D-glicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F), um análogo radioativo da glicose amplamente utilizado para imagens de pacientes oncológicos. O fluoreto- ^{18}F é um radiotraçador ósseo que tem sido utilizado desde a década de 1960 (14). No entanto, após o advento de radiofármacos marcados com tecnécio- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a sua utilização diminuiu muito (15, 16).

O equipamento PET, inicialmente considerado como uma ferramenta de pesquisa, passou a apresentar aplicações clínicas extremamente importantes e inovadoras em

oncologia. Em comparação com modalidades estabelecidas como CT, ultrassonografia e RNM, as imagens PET têm importantes vantagens, principalmente a maior sensibilidade em muitas situações clínicas, além da facilidade de se produzirem e interpretarem imagens tridimensionais (17). Por esse motivo, a disponibilidade do radiofármaco FDG- ^{18}F para a detecção de tumores vem crescendo progressivamente. Como o fluoreto- ^{18}F é necessário para a produção do radiofármaco FDG- ^{18}F , a sua disponibilidade também é crescente, o que tem favorecido um recente novo aumento do uso desse radiotraçador (14, 18). O radiotraçador FDG- ^{18}F também é útil na identificação de metástases ósseas, principalmente as osteolíticas, já que essas lesões em geral apresentam uma taxa glicolítica elevada. No entanto, as lesões escleróticas têm menor quantidade de tumor viável, com conseqüente menor captação de FDG- ^{18}F (19, 20) e alta captação de fluoreto- ^{18}F .

Após a administração intravenosa de fluoreto- ^{18}F , 50% a 60% do material se acumula no osso com uma excelente relação alvo/fundo (21, 22). O restante do fluoreto- ^{18}F circula e é rapidamente excretado pelos rins; assim, a captação fluoreto- ^{18}F reflete o fluxo sanguíneo regional e atividade osteoblástica (23-25). A dose efetiva é de 8,9 mSv (0,89 rem) para a atividade injetada inicialmente proposta de 370 MBq (10 mCi). Esta dose efetiva é mais elevada do que a de MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que apresenta uma dose efetiva de 5,3 mSv (0,53 rem) para uma atividade injetada típica de 925 MBq (25 mCi) (26). No entanto, dada a elevada relação osso/fundo (ou seja, alta relação sinal/ruído) do fluoreto- ^{18}F , a dose efetiva pode ser significativamente diminuída através da redução da atividade injetada (por exemplo, diminuindo à metade) sem grande efeito sobre a qualidade da imagem. Desse modo, a dose efetiva do estudo com fluoreto- ^{18}F , torna-se comparável à de MDP-

^{99m}Tc (27). A bexiga recebe a maior dose, de cerca de 0,22 mGy/Mbq em um intervalo de 3,5 horas depois da administração, antes de esvaziamento vesical (28).

PET com fluoreto- ^{18}F tem muitas vantagens sobre a CO convencional. Fornece imagens mais rapidamente (1 hora ou menos após a injeção, e um curto tempo de aquisição) com maior sensibilidade e especificidade (14, 29-31). Além disso, a localização anatômica precisa das lesões é possível devido à fusão com imagens de CT, o que também aumenta a especificidade do estudo. Isso contrasta com a grande limitação da CO, que é o seu número não negligenciável de resultados inconclusivos. Hetzel M, *et al* (32) discutem a custo-efetividade do exame PET com fluoreto- ^{18}F como uma modalidade de exame que poderia substituir a CO em alguns anos; entretanto, como esse estudo foi realizado com PET, e não PET/CT, a custo-efetividade pode ter sido subestimada, visto que o uso conjunto de imagens de fusão com CT tem o potencial de reduzir o número de achados inconclusivos e a necessidade de procedimentos adicionais.

Evan Y. Yu, *et al* (33) utilizaram PET fluoreto- ^{18}F como ferramenta para avaliar alterações do metabolismo ósseo ocasionadas pela terapia sistêmica com Dasatinib em um ensaio multicêntrico, em pacientes com câncer de próstata refratários a tratamento convencional. Avaliaram os pacientes antes e 12 semanas após o uso da medicação, sendo os achados correlacionados com a sobrevida livre da doença, antígenos específicos de próstata e marcadores de remodelação óssea. Os autores concluem que PET fluoreto- ^{18}F permite delinear a resposta das lesões ósseas a esse tratamento (33).

Outro estudo prospectivo, o *National Prospective Registry* ou Registro Prospectivo Nacional, realizado nos Estados Unidos (34), avaliou o impacto do estudo PET com fluoreto- ^{18}F na mudança de conduta em 2839 pacientes com metástases ósseas,

submetidos a diversas terapias sistêmicas. Nesse estudo, 40% dos pacientes tiveram mudança em seu tratamento após a avaliação com PET fluoreto-¹⁸F e houve um impacto considerável no acompanhamento do tratamento desses pacientes com cânceres de mama, próstata e outros (34).

As metástases ósseas ocorrem em até 70% nas neoplasias de mama ou da próstata e cerca de 15% a 30% em outras neoplasias, tais como pulmão, estômago, útero, bexiga, cólon, tireoide, rim e reto (35, 36). Esses pacientes podem ter lesões osteolíticas, osteoblástica, ou lesões que contemplam ambos os elementos.

Nas neoplasias malignas de próstata por exemplo, mesmo em pacientes com baixos níveis de PSA, o estudo PET fluoreto-¹⁸F é capaz de demonstrar metástases ósseas; assim, em pacientes de alto risco (escore de *Gleason* maior ou igual a 7 ou PSA duplicado em intervalo de 3 meses), estudos recomendam PET/CT com fluoreto-¹⁸F como procedimento para estadiamento primário (37), além de ressaltarem o impacto desse procedimento na avaliação da resposta à terapêutica instituída em cada caso (34, 38).

Em outro estudo, o câncer de pulmão foi analisado em 103 pacientes, comparando PET-fluoreto-¹⁸F e CO. A CO subestimou a doença óssea metastática em 16 pacientes, correspondendo a quase metade dos casos. Além disso, o exame PET demonstrou menos lesões indeterminadas (32).

Cânceres de próstata, pulmão e tireoide também foram analisados em outros dois estudos (39, 40). Em 44 pacientes PET com fluoreto-¹⁸F detectou 96 lesões ósseas metastáticas, enquanto a CO apenas 46, sendo a menor sensibilidade da CO na coluna vertebral, detectando apenas 40%, enquanto as imagens PET detectaram 83%.

No caso do câncer de mama, o uso de PET/CT com fluoreto-¹⁸F tem grande potencial para substituir a CO no estadiamento de tal neoplasia. Hoh CK, *et al*, evidenciaram no estudo PET-fluoreto-¹⁸F um número superior de metástases ósseas em comparação com a CO, demonstrando apenas uma lesão indeterminada em comparação com a CO, que obteve 14 dessas lesões (41).

Mais recentemente, como esperado, o grande ganho das imagens de fusão com CT nos estudos PET/CT foi o aumento da especificidade na caracterização das lesões ósseas metastáticas, o que foi demonstrado, entre outros, pelo estudo de Even-Sapir, *et al* (42).

Apesar dos estudos apontarem a superioridade do PET/CT com fluoreto-¹⁸F em relação à CO convencional para caracterização de metástases ósseas, alguns pontos devem ser considerados. Diversas causas de aumento da captação óssea não relacionadas diretamente a lesões malignas, podem aumentar o número de resultados falsos positivos no exame PET/CT se não forem apropriadamente avaliadas, sendo a curva de aprendizagem um processo importante na interpretação das lesões benignas e malignas. Outra limitação são pequenas metástases líticas que podem mostrar captação tênue ou ausente, com resultado falso-negativo, mais encontrado em lesões de coluna vertebral (43).

O uso de PET/CT com fluoreto-¹⁸F em pacientes com lesões inconclusivas em comparação à CO não estava bem documentado. Assim, o presente estudo pretendeu avaliar um subgrupo específico de pacientes com vários tumores malignos primários que apresentaram resultados inconclusivos na CO e, também, estudar a capacidade das imagens PET/CT com fluoreto-¹⁸F em excluir metástases ósseas nesses pacientes. Além disso, foi possível avaliar a especificidade do

procedimento PET/CT com fluoreto-¹⁸F em pacientes com resultados inespecíficos na CO.

Nesse contexto, Shen CT *et al* recentemente realizaram uma extensa metanálise para avaliar a performance do exame PET/CT com fluoreto-¹⁸F na detecção de metástases ósseas. Os autores realizaram busca eletrônica utilizando os bancos de dados PubMed/MEDLINE e EMBASE (44) e selecionaram os estudos com boa qualidade metodológica e comprovação diagnóstica dos achados. Essa metanálise incluiu os resultados publicados no artigo original que resultou da presente tese de doutorado (45). Esses autores avaliaram a performance dos exames PET ou PET/CT com fluoreto-¹⁸F, comparando-a à da CO e à do estudo PET/CT com FDG-¹⁸F na detecção de metástases ósseas. Foram incluídos os resultados de 20 artigos, com um total de 1.170 pacientes. Na análise por paciente, a sensibilidade e a especificidade do exame PET ou PET/CT com fluoreto-¹⁸F foi de 92% (intervalo de confiança de 95% (IC), 89% -95%) e 93 % (IC de 95%, 91%- 95%), respectivamente. Na análise por lesões, a sensibilidade e a especificidade desse exame foi de 87% (IC de 95%, 85% -88%) e 95% (IC de 95%, 94% -96%), respectivamente. Quando comparado com a CO, PET ou PET/CT fluoreto-¹⁸F demonstrou maior sensibilidade (96% vs. 88%, P = 0,002) e maior especificidade (91% vs. 80%, p = 0,001). Quando comparado com PET/CT com FDG-¹⁸F, PET/CT fluoreto-¹⁸F apresentou maior sensibilidade (94% vs. 73%, P = 0,003), enquanto não foi observada diferença significativa na especificidade (88% vs. 98%, respectivamente, p = 0,06). Assim, essa metanálise demonstrou que o estudo PET/CT com fluoreto-¹⁸F tem uma excelente capacidade diagnóstica para a detecção de metástases ósseas e apresenta vantagens quando comparado com a CO com MDP-^{99m}Tc e com PET/CT realizado com FDG-¹⁸F.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GERAL:

- Estudar a utilidade do exame PET/CT com fluoreto-¹⁸F na avaliação de alterações ósseas inespecíficas na CO realizada para pesquisar metástases.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a sensibilidade e o valor preditivo negativo do exame PET/CT com fluoreto-¹⁸F para excluir metástases ósseas em pacientes com CO inconclusiva.

- Avaliar a especificidade do exame PET/CT com fluoreto-¹⁸F na avaliação de lesões inespecíficas à CO.

- Comparar as logísticas para a realização dos procedimentos CO e PET/CT com fluoreto-¹⁸F.

RESULTADOS

Seguindo o formato alternativo de apresentação de teses, de acordo com a Informação CCPG/001/2008 Anexo A (46), são apresentados, em seguida, os Capítulos, ou seja, cópias de um artigo científico e de um capítulo de livro resultantes deste estudo, os quais representam, portanto, partes integrantes e fundamentais desta tese e contêm os principais dados, resultados e discussões decorrentes do presente trabalho: (1) artigo original publicado: “F-Fluoride PET/CT is Highly Effective for Excluding Bone Metastases Even in Patients with Equivocal Bone Scintigraphy”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(11):1730-6; e (2) capítulo de livro intitulado “PET/CT Ósseo com Fluoreto-¹⁸F”, publicado em “PET e PET/CT em Oncologia” (Ramos CD, Junior JS. PET e PET/CT em Oncologia: Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. São Paulo: Editora Atheneu, 2011;409-16.

¹⁸F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy**Daniel C. Bortot · Bárbara J. Amorim · Glaucia C. Oki · Sérgio B. Gapski · Allan O. Santos · Mariana C. L. Lima · Elba C. S. C. Etchebehere · Marycel F. Barboza · Jair Mengatti · Celso Dario Ramos**Received: 3 February 2012 / Accepted: 13 July 2012
© Springer-Verlag 2012**Abstract**

Purpose Bone scintigraphy (BS) has been used extensively for many years for the diagnosis of bone metastases despite its low specificity and significant rate of equivocal lesions. ¹⁸F-Fluoride PET/CT has been proven to have a high sensitivity and specificity in the detection of malignant bone lesions, but its effectiveness in patients with inconclusive lesions on BS is not well documented. This study evaluated the ability of ¹⁸F-fluoride PET/CT to exclude bone metastases in patients with various malignant primary tumours and non-specific findings on BS.

Methods We prospectively studied 42 patients (34–88 years of age, 26 women) with different types of tumour. All patients had BS performed for staging or restaging purposes but with inconclusive findings. All patients underwent ¹⁸F-fluoride PET/CT. All abnormalities identified on BS images were visually compared with their appearance on the PET/CT images.

Results All the 96 inconclusive lesions found on BS images of the 42 patients were identified on PET/CT images.

¹⁸F-Fluoride PET/CT correctly excluded bone metastases in 23 patients (68 lesions). Of 19 patients (28 lesions) classified by PET/CT as having metastases, 3 (5 lesions) were finally classified as free of bone metastases on follow-up. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of ¹⁸F-fluoride PET/CT were, respectively, 100 %, 88 %, 84 % and 100 % for the identification of patients with metastases (patient analysis) and 100 %, 82 % and 100 % for the identification of metastatic lesions (lesion analysis).

Conclusion The factors that make BS inconclusive do not affect ¹⁸F-fluoride PET/CT which shows a high sensitivity and negative predictive value for excluding bone metastases even in patients with inconclusive conventional BS.

Keywords PET/CT · ¹⁸F-Fluoride · Nuclear medicine · Oncology · Bone scintigraphy

Introduction

Bone scintigraphy (BS) with ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals, such as ^{99m}Tc-MDP has been used extensively for many years for the diagnosis of bone metastases. However, it has a relatively low specificity for detecting metastases with a significant rate of equivocal lesions since the skeleton can be affected by many different diseases [1]. Different procedures have been proposed for anatomical correlation and further evaluation of these equivocal lesions, such as bone radiography, CT, MRI and biopsy [1, 2]. These additional procedures can be time-consuming, specially in patients with multiple equivocal lesions, and anatomical correlation of the scintigraphic abnormalities is difficult in many patients. SPECT/CT is also an alternative [3] and can

D. C. Bortot · B. J. Amorim · G. C. Oki · A. O. Santos · M. C. L. Lima · E. C. S. C. Etchebehere · C. D. Ramos (✉)
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology,
State University of Campinas (UNICAMP),
Avenue Zeferino Vaz, S/N., PO Box 6149, 13080-000
Campinas, Brazil
e-mail: cdramos@unicamp.br

S. B. Gapski
Nuclear Medicine Clinic, Medicina Nuclear Diagnóstico e Terapia,
Campinas, Brazil

M. F. Barboza · J. Mengatti
Radiopharmacy Directory,
Nuclear and Energy Research Institute (IPEN)-CNEN,
Sao Paulo, Brazil

Published online: 04 August 2012

 Springer

be complementary to BS, but it is also time-consuming, especially when multiple segments of the skeleton have to be examined.

^{18}F -Fluoride is a bone-seeking PET tracer that has been in use since the 1960s [4]. However, after the advent of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals, its use declined [5, 6]. The use of FDG PET and, more recently, PET/CT, for tumour detection is rapidly growing. Because ^{18}F -fluoride is required for imaging with FDG, its increasing availability has led to the use of FDG in imaging again increasing [4, 7]. PET with ^{18}F -fluoride has many advantages over conventional BS. It provides images more rapidly (1 h or less after injection, and a short acquisition time) with greater sensitivity and specificity [4, 8–10]. Furthermore, precise anatomical location of lesions is possible due to CT correlation, which also increases the specificity of the study. This contrasts with the major limitation of BS, which is its non-negligible number of inconclusive results.

The use of PET/CT with ^{18}F -fluoride in patients with inconclusive lesions on BS is not well documented. Thus, the purpose of this study was to evaluate a specific subgroup of patients with several malignant primary tumours with inconclusive findings on BS, and to study the ability of PET/CT with ^{18}F -fluoride to exclude bone metastases in these patients. Furthermore, we were able to evaluate the specificity of ^{18}F -fluoride PET/CT in patients with inconclusive findings on BS.

Material and methods

Patient selection

We prospectively studied 42 patients with cancer aged 34–88 years (mean age 60 years; 16 men, 26 women; Table 1). All patients had undergone BS with results considered to be inconclusive for bone metastases and were selected over a period of 10 months, depending on their agreement to participate in the study and on ^{18}F -fluoride availability (available once a week in our facilities at the time of the study). All BS images had been acquired for staging or restaging purposes.

Patients with the following primary malignancies were included: breast cancer (20 patients), prostate (9), lung (3), colon (1), oesophagus (1), rectum (2), ovary (1), liver (1), stomach (1), melanoma (1) and unknown primary (2). A total of 96 inconclusive lesions were identified in these patients on BS. All the patients underwent PET/CT using ^{18}F -fluoride with a mean interval of 16 days between examinations (ranging from 1 to 33 days). All abnormalities identified on BS were visually compared with their appearance on the PET/CT images. The study was approved by the local ethics committee and all patients provided written consent.

Bone scintigraphy

Whole-body BS was performed as part of the routine investigation of patients for staging or restaging. The images were obtained 3 h after intravenous injection of 740–930 MBq (20–25 mCi) of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in a dual head scintillation camera (Elsintc HELIX; General Electric, Haifa, Israel) with a low-energy all-purpose collimator and a scanning speed of 10–12 cm/min. Additional static images (500–800 kcounts) of the equivocal areas were also obtained in most patients.

^{18}F -Fluoride PET/CT

^{18}F -Fluoride was obtained from the Nuclear and Energy Research Institute (IPEN, Sao Paulo, Brazil).

The ^{18}F -fluoride PET/CT images were obtained 1 h after intravenous injection of 370 MBq of ^{18}F -fluoride. The CT part of the PET/CT study was performed as a low-dose acquisition with 130 kV, 50–80 mA, 0.8 s per CT rotation, pitch 4–5 mm, field of view 500 mm and a scan speed of 24.6 mm/s.

The PET scan was performed immediately after the CT scan without changing the positioning of the patient, always in the craniocaudal direction from head to toes. Images were acquired in five to seven (head to thighs) and four or five (thighs to toes) bed positions with 2 min for each acquisition. The PET/CT images were acquired and processed using a Siemens Somatom Emotion Duo Biograph and interpreted using a Syngo VB10B WinNT 4.0 station, also from Siemens.

Analysis and interpretation of findings

Images were interpreted by visual analysis. The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS and the ^{18}F -fluoride PET/CT scans were interpreted separately. BS and PET scans were interpreted in consensus by two nuclear medicine physicians and the CT scans were interpreted by an experienced radiologist.

BS reading BS was considered inconclusive when a patient had one or a few areas of uptake that could not be differentiated as a metastatic or benign lesion, such as joint damage, trauma or benign bone tumour.

^{18}F -Fluoride PET/CT reading All the inconclusive lesions found on BS images were correlated with their location on the PET/CT images. Lesions were classified as benign when degenerative changes (for example around joints or osteophytes) were detected on the CT images. The lesions were classified as malignant when the sites of increased ^{18}F -fluoride uptake were associated with characteristic morphological changes on the CT images, such as cortical

Table 1 Patient demographics, primary tumours, number of nonspecific lesions on BS, ^{18}F -fluoride PET/CT results, and findings on follow-up

Patient no.	Sex	Age (years)	Primary tumour	Nonspecific lesions on BS (<i>n</i>)	^{18}F -Fluoride PET/CT ^a		Follow-up ^a	
					Benign lesions (<i>n</i>)	Metastatic lesions (<i>n</i>)	Benign lesions (<i>n</i>)	Metastatic lesions (<i>n</i>)
1	F	55	Breast	1	1		1	
2	M	69	Prostate	2	2		2	
3	M	63	Prostate	3		3	3	
4	F	81	Breast	3	3		3	
5	F	76	Breast	3	3		3	
6	M	82	Prostate	4	4		4	
7	M	65	Lung	1		1		1
8	F	66	Colon	1		1		1
9	M	56	Prostate	2	1	1	1	1
10	F	58	Breast	2	1	1	1	1
11	M	68	Prostate	3	3		3	
12	F	80	Breast	2	2		2	
13	M	35	Unknown	1		1		1
14	M	59	Lung	8	7	1	7	1
15	F	51	Breast	3		3		3
16	F	60	Breast	1	1		1	
17	F	39	Breast	4		4		4
18	F	84	Breast	2	2		2	
19	M	78	Prostate	1	1		1	
20	M	51	Oesophagus	2	2		2	
21	F	41	Breast	1		1		1
22	F	67	Breast	3	1	2	1	2
23	M	50	Lung	2	1	1	1	1
24	M	69	Prostate	1	1		1	
25	F	35	Breast	1		1		1
26	F	64	Breast	1	1		1	
27	F	59	Breast	5	4	1	5	
28	F	82	Breast	2	1	1	1	1
29	F	47	Rectum	2	1	1	1	1
30	M	55	Stomach	2	2		2	
31	F	37	Breast	6	4	2	4	2
32	F	64	Breast	1	1		1	
33	F	47	Unknown	1	1		1	
34	M	34	Liver	1		1		1
35	F	63	Skin	2	2		2	
36	F	69	Rectum	3	3		3	
37	F	34	Ovary	1		1	1	
38	M	65	Prostate	1	1		1	
39	F	81	Breast	4	4		4	
40	M	58	Prostate	1	1		1	
41	F	88	Breast	4	4		4	
42	F	37	Breast	2	2		2	

^a Additional lesions found on ^{18}F -fluoride PET/CT or during follow-up are not included in the table.

destruction, or location in the posterior aspect of a vertebral body or pedicle. Lesions positive on ^{18}F -fluoride PET images

but negative on CT images were also considered as probably malignant.

Final diagnosis

The final diagnosis of bone metastasis was defined by follow-up studies (clinical and laboratory follow-up, BS, MRI and CT) and established at least 15 months after the ^{18}F -fluoride PET/CT study (ranging from 15 to 24 months). All lesions were defined as benign or malignant on follow-up, which was used as a standard for determining malignancy.

Statistical analysis

Based on the final diagnosis, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated.

Results

Analysis by patient

All the inconclusive lesions found on BS images of the 42 patients were identified on PET/CT images.

On ^{18}F -fluoride PET/CT 23 patients were classified as nonmetastatic and 19 patients as having metastatic bone disease (Table 2; Fig. 1).

PET/CT correctly excluded bone metastases in all the 23 patients classified as nonmetastatic, as demonstrated on follow-up.

Of the 19 patients classified by ^{18}F -fluoride PET/CT as having metastatic bone involvement, 3 were eventually classified as free of bone metastases on follow-up.

In the patient analysis, ^{18}F -fluoride PET/CT had a sensitivity of 100 %, a specificity of 88 % and an accuracy of 93 %. The negative and positive predictive values were 100 % and 84 %, respectively (Table 2).

Analysis by lesions identified on BS

During the analysis of the 96 inconclusive lesions found on BS in the 42 patients, ^{18}F -fluoride PET/CT identified 68 as benign lesions. All these lesions were confirmed as benign on follow-up. PET/CT images showed 28 lesions to be

probably malignant, and 23 of these were confirmed as bone metastases in the final diagnosis (Table 3).

Five lesions classified as probably malignant on ^{18}F -fluoride PET/CT were considered benign on follow-up: three of them in one patient with prostate cancer (patient 3, Table 1), one in a patient with breast cancer (patient 27, Table 1) and one in a patient with ovarian cancer (patient 37, Table 1). Two of these five false-positive lesions had ^{18}F -fluoride uptake and no morphological changes on the CT images of PET/CT and could be related to trauma or enthesitis. Two other false-positive lesions on PET/CT corresponded to benign lesions associated with blastic components, possibly related to benign bone disease or fracture, and showed no changes on follow-up. The other false-positive PET/CT lesion corresponded to a lytic lesion in the parietal bone, considered benign on follow-up at 15 months (probably a bone cyst or fibrous dysplasia; Fig. 2).

The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of ^{18}F -fluoride PET/CT in defining inconclusive bone lesions found on BS were 100 %, 93 %, 82 % and 100 %, respectively.

Additional lesions found on PET/CT images

In 11 patients, 24 additional bone metastases not detected on BS were also found, and confirmed as malignant on follow-up (Fig. 1).

Discussion

Skeletal scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP is a sensitive whole-body method that is able to detect metastases several months before they become visible in conventional radiographs, but it has a low specificity which leads to a greater rate of inconclusive findings [1]. ^{18}F -Fluoride bone uptake is twice that of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, and it shows a faster blood clearance and a better target-to-background ratio [4, 9, 11, 12]. Different studies have demonstrated that ^{18}F -fluoride PET/CT has significantly better sensitivity and specificity than conventional BS in detecting metastatic bone lesions of different tumours [13–15].

In the present study we were able to evaluate the specificity of ^{18}F -fluoride PET/CT by studying only patients with inconclusive bone scans. We demonstrated that most of the factors that make BS inconclusive do not affect ^{18}F -fluoride PET/CT which has a high sensitivity and specificity for detecting bone metastases, even in this selected group of patients with equivocal BS findings. In a practical approach, we used fused PET/CT images to determine which of this selected group patients were free of bone metastases. We obtained a sensitivity and a negative predictive value for bone metastases of 100 % in both the patient and lesion analyses, with specificities of 88 % and 93 % in the patient and lesion analysis, respectively.

Table 2 ^{18}F -fluoride PET/CT findings and diagnosis on follow-up of lesions equivocal on whole-body BS: patient-based analysis

^{18}F -Fluoride PET/CT findings	Follow-up/final diagnosis (n)		
	Metastatic patients	Nonmetastatic patients	Total
Metastasis (n)	16	3	19
Nonmetastatic (n)	0	23	23
Total (n)	16	26	42

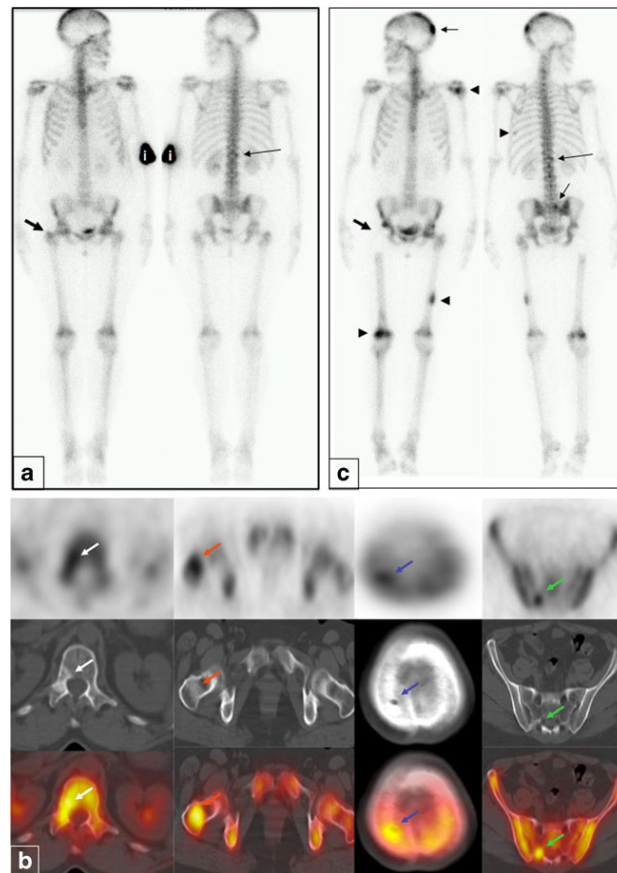


Fig. 1 Female patient with right breast cancer treated by right modified radical mastectomy and adjuvant chemotherapy (patient 21, Table 1). **a** ^{99m}Tc -MDP BS images show mild focal uptake in the right lateral edge of the L1 vertebra, which was considered an equivocal lesion (*long arrow*). Mild uptake in the right trochanter (*short arrow*) was initially considered degenerative disease (*i* injection site). **b** ^{18}F -Fluoride PET/CT images obtained 15 days later also show increased tracer uptake in L1 (*white arrows*) that corresponded to a predominantly lytic lesion in the right pedicle of L1, considered a metastatic lesion. Additional focal areas of increased ^{18}F -fluoride uptake are also clearly demonstrated in a blastic lesion in the right trochanter (*red arrows*), a lytic lesion in the right

parietal region (*blue arrows*), and a blastic lesion in the sacrum on the right (*green arrows*). **c** Follow-up BS images obtained 22 months after ^{18}F -fluoride PET/CT show that the vertebral lesion has remained stable during treatment (*long arrow*), but an important progression of the right trochanteric lesion was eventually treated with surgical resection and metastatic disease was histologically confirmed (*thick short arrow*). Note also progression of the other lesions in the right parietal region and sacrum (*thin short arrows*). Advanced disease is again demonstrated with increase tracer uptake in new lesions in the left shoulder and both femurs (*arrowheads*)

Some of the false-positive lesions detected by ^{18}F -fluoride PET/CT could be attributed to the methodology used to read the scans, which favored the sensitivity of the procedure. Positive lesions on the ^{18}F -fluoride PET images and negative on CT images were considered as probably malignant since it was possible that they represented early osteoblastic changes in

response to a metastatic deposit. In one patient, a lesion in the sacrum without any anatomical change was finally demonstrated to be benign, probably related to enthesitis (patient 27, Table 1). The lesions were also classified as malignant when the sites of increased ^{18}F -fluoride uptake were associated with morphological changes on the CT image, for example lytic

Table 3 ^{18}F -fluoride PET/CT findings and diagnosis on follow-up of lesions equivocal on whole-body BS: lesion-based analysis

^{18}F -Fluoride PET/CT findings	Follow-up/final diagnosis (<i>n</i>)		
	Malignant lesions	Benign lesions	Total
Malignant (<i>n</i>)	23	5	28
Benign (<i>n</i>)	0	68	68
Total (<i>n</i>)	23	73	96

lesions. One lytic lesion with ^{18}F -fluoride uptake was considered benign on follow-up (patient 37, Table 1; Fig. 2).

When comparing these two bone imaging procedures, dosimetry is also an important issue. Various studies have

addressed the several factors that affect the radiation dose of ^{18}F -fluoride relative to that of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in bone scans [8, 16]. At the prescribed administered activities, the effective doses of ^{18}F -fluoride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP are similar in most patients (4.0 and 3.0 mSv, respectively, in a 70-kg patient) [8]. The main difference in dosimetry between the two procedures is related to the addition of the CT component of a PET/CT or SPECT/CT study. Regularly exposing all clinical patients to a high-resolution or a low-dose CT scan is a subject of debate even for FDG PET/CT [17, 18]. In our study, although using a low-dose CT sequence, the CT component of a ^{18}F -fluoride PET/CT study can provide differentiation between benign and malignant lesions in most patients, since the morphological aspects of the lesions can be observed.

The main limitation of the study was that a hybrid imaging technique (PET/CT) using one tracer was compared with a functional imaging technique (BS) alone using another tracer. Since the CT components of PET/CT studies were available, we could have correlated the equivocal BS findings with the CT findings and compared them with the PET/CT findings. This would, of course, have increased the accuracy of the BS, but it would have been an “artificial” approach, and we aimed to compare the two procedures under “real” clinical practice conditions. A routine BS acquisition takes as long as 30 min including whole-body and static images and up to 45 min when a SPECT or SPECT/CT acquisition is included. Image acquisition is started 3 h after $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP injection. If a complementary radiological examination is also obtained, the patient has to spend as long as 4–5 h in the imaging department. On the other hand, for a ^{18}F -fluoride PET/CT study, the patient has to stay less than 1.5 h in the nuclear medicine department, with all possible CT correlations already performed, which is a clear advantage over SPECT/CT. New PET/CT equipment is even faster and, if the image acquisition is started 30–45 min after ^{18}F -fluoride injection, patients may spend less than 1 h in the imaging department.

Our results suggest that in difficult cases, such as in patients with high-risk cancer with bone pain and known osteoarticular comorbidities, in which the possibility of an inconclusive bone scan is greater, ^{18}F -PET/CT might be indicated as the first-line diagnostic imaging method for detection of bone metastases. In these sicker patients, the use of a quick and more effective staging method certainly provides more comfort to the patient, and a more rapid clinical decision, although the cost-effectiveness of ^{18}F -fluoride PET/CT in comparison to that of BS is still not determined.

Conclusion

^{18}F -Fluoride PET/CT has a high sensitivity and a high negative predictive value for excluding bone metastases even in patients with inconclusive conventional BS.

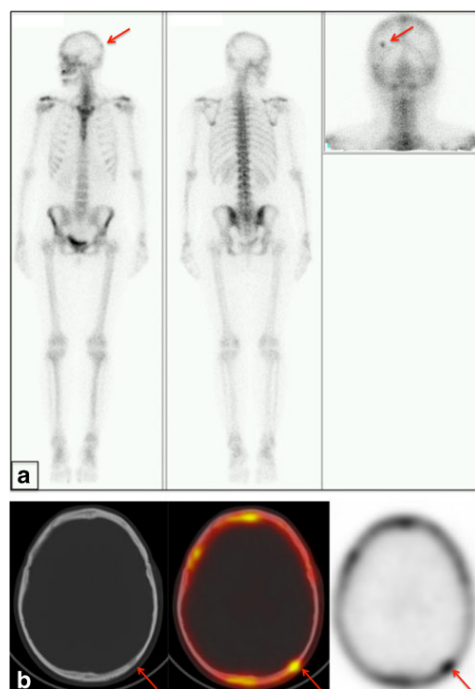


Fig. 2 Female patient aged 34 years with ovarian cancer. **a** $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS images show a single area of focal uptake in the left parietal region (arrows). **b** ^{18}F -Fluoride PET/CT images obtained 2 days later show increased tracer uptake in a lytic lesion in the left parietal bone, classified as probably malignant (arrows). During a follow-up of 15 months without any specific treatment, radiographs of the skull showed no change, no clinical evidence of disease progression was demonstrated, serum tumour markers remained stable and chest radiography was normal. The lesion was considered benign, probably a bone cyst or an atypical fibrous dysplasia

Acknowledgment We are grateful for financial support from FAPESP (Fundacao de Amparo a Pesquisa do Estado de Sao Paulo; grant number 09/51799-3).

Conflicts of interest None.

References

- Nicolini A, Ferrari P, Sagripanti A, Carpi A. The role of tumour markers in predicting skeletal metastases in breast cancer patients with equivocal bone scintigraphy. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1443–7. doi:10.1038/sj.bjc.6690230.
- Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):374–410.
- Ndlovu X, George R, Ellmann A, Warwick J. Should SPECT-CT replace SPECT for the evaluation of equivocal bone scan lesions in patients with underlying malignancies? *Nucl Med Commun*. 2010;31(7):659–65. doi:10.1097/MNM.0b013e3283399107.
- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med*. 2001;31(1):50–61.
- Silberstein EB, Saenger EL, Tofe AJ, Alexander Jr GW, Park HM. Imaging of bone metastases with 99mTc-Sn-EHDP (diphosphonate), 18F, and skeletal radiography. A comparison of sensitivity. *Radiology*. 1973;107(3):551–5.
- Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med*. 1962;3:332–4.
- Picchio M, Giovannini E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2011;21(3):230–6. doi:10.1097/MOU.0b013e328344e556.
- Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med*. 2008;49(1):68–78. doi:10.2967/jnumed.106.037200.
- Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med*. 2001;31(1):28–49.
- Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone*. 2012;50(1):128–39. doi:10.1016/j.bone.2011.09.053.
- Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, Dequeker J, Bouillon R, Mortelmans L, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *J Nucl Med*. 1997;38(12):1970–6.
- Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med*. 2005;35(2):135–42. doi:10.1053/j.semnuclmed.2004.11.005.
- Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuril L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45(2):272–8.
- Withofs N, Grayet B, Tancredi T, Rorive A, Mella C, Giacomelli F, et al. 18F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun*. 2011;32(3):168–76. doi:10.1097/MNM.0b013e3283412ef5.
- Yen RF, Chen CY, Cheng MF, Wu YW, Shiau YC, Wu K, et al. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. *Nucl Med Commun*. 2010;31(7):637–45. doi:10.1097/MNM.0b013e3283399120.
- Mattsson S, Soderberg M. Radiation dose management in CT, SPECT/CT and PET/CT techniques. *Radiat Prot Dosim*. 2011;147(1-2):13–21. doi:10.1093/rpd/ncr261.
- Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1643–8.
- Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(5):822–31. doi:10.1007/s00259-010-1702-z.

CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO



PET E PET/CT EM ONCOLOGIA

**Sociedade Brasileira de
Biologia, Medicina Nuclear
e Imagem Molecular**

Editores

Celso Darío Ramos

José Soares Junior



EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Jesuino Pascoal, 30
Tel.: (11) 2858-8750
Fax: (11) 2858-8766
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
Fax: (21) 3094-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Belo Horizonte — Rua Domingos Vieira, 319 — conj. 1.104

Planejamento Gráfico/Diagramação: Triall Composição Editorial Ltda.

Produção Editorial: Equipe Atheneu

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

PET e PET/CT em Oncologia : Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular / editores Celso Dario Ramos, José Soares Junior, -- São Paulo : Editora Atheneu, 2011.

Vários colaboradores
Bibliografia
ISBN 978-85-388-0188-7

1. Carcinogênese 2. CT (Tomografia Computadorizada) 3. Medicina Nuclear 4. PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) 5. Oncologia 6. Qualidade da imagem 7. Radiologia médica - Instrumentos 8. Sistemas de imagem 9. Sistemas de imagens em medicina I. Ramos, Celso Dario. II. Soares Junior, José.

11-03014

CDD-616.992042
NLM-QZ 200

Índices para catálogo sistemático:

1.1. Oncologia : Medicina Nuclear : Medicina
616.992042

RAMOS, Celso Dario, SOARES, Junior José

PET e PET/CT em Oncologia – Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular

© EDITORA ATHENEU

São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte. 2010



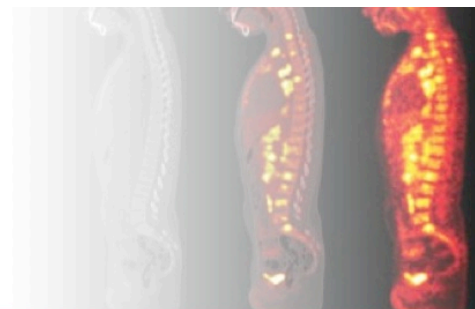
Sumário

Prefácio	xvii
Parte 1 Introdução	1
Capítulo 1 Panorama Atual da Tecnologia PET no Brasil	3
Celso Dario Ramos	
José Soares Junior	
Parte 2 Aspectos Básicos	7
Capítulo 2 Princípios Físicos de PET.....	9
Cecil Chow Robilotta	
Capítulo 3 Princípios de CT.....	19
Paulo Roberto Costa	
Denise Yanikian Nersissian	
Capítulo 4 Instrumentação e Controle de Qualidade para Sistemas PET e PET/CT.....	35
Cecil Chow Robilotta	
Edmarcio Costa	
Capítulo 5 Reconstrução e Quantificação em PET	47
Lorena Pozzo	
Fábio Henrique Palladino	
Capítulo 6 Ciclotron e a História da Produção de Flúor-18 no Brasil	57
Constância Pagano Gonçalves Silva	
Paulo Roberto Rela	
Valdir Sciani	
Capítulo 7 Proteção Radiológica em Ciclotron: Instalação e Operação	65
Matias Puga Sanches	
Capítulo 8 Síntese de FDG- ¹⁸ F e Produção de Na- ¹⁸ F	75
Neuza Taeko Okasaki Fukumori	
Marycel Figols de Barboza	
Capítulo 9 Outros Radiofármacos Marcados com Flúor-18	85
Elaine Bortoleti Araújo	

Capítulo 10	Radiofármacos Marcados com Carbono-11 e Gálio-68.....	101
	Ana Maria Silveira Braghirolli Miguel Angelo Valle Bastos	
Capítulo 11	Proteção Radiológica em Instalações de PET.....	109
	Ricardo Fraga Gutterrez Maria Helena Marechal Joyra Amaral dos Santos	
Parte 3	Metodologia	113
Capítulo 12	Preparo do Paciente.....	115
	Lea Mirian Barbosa da Fonseca	
Capítulo 13	Protocolos de Aquisição de PET e PET/CT.....	121
	Virgínia Guimarães Fahel Fernanda Guimarães Fahel Rodrigues	
Capítulo 14	Biodistribuição Normal de FDG- ¹⁸ F e Variantes.....	133
	Celso Dário Ramos	
Capítulo 15	Artefatos de Imagens de FDG- ¹⁸ F em PET/CT.....	153
	Sérgio Tazima	
Capítulo 16	Interpretação de CT em PET/CT.....	157
	Manoel de Souza Rocha	
Parte 4	Aplicações Clínicas	163
Capítulo 17	Linfomas	165
	José Soares Junior Juliano Julio Cerci	
Capítulo 18	Melanoma	181
	Carla Rachel Ono	
Capítulo 19	Tumores de Cabeça e Pescoço.....	193
	Jairo Wagner	
Capítulo 20	Tumores de Tireóide	203
	Lilian Yuri Itaya Yamaga	
Capítulo 21	Câncer de Pulmão.....	211
	Elba Cristina de Sá Camargo Etchebehere	
Capítulo 22	Câncer de Mama.....	202
	Elba Cristina de Sá Camargo Etchebehere	
Capítulo 23	Câncer de Ovário	231
	Carlos Alberto Buchpíquel	
Capítulo 24	Tumores do Esôfago.....	237
	Marisa Izaki	
Capítulo 25	Tumores do Estômago.....	251
	José Cláudio Meneghetti	

Capítulo 26	Tumores estromais gastrointestinais (GIST)	257
	José Soares Junior Roberta Morgado Ferreira	
Capítulo 27	Câncer Colorretal	261
	Mariana Ferraz de Campos Mazo Ruiz Celso Dario Ramos	
Capítulo 28	Tumores de Fígado e Vias Biliares	269
	Allan de Oliveira Santos	
Capítulo 29	Câncer de Pâncreas.....	285
	Eduardo Nóbrega Pereira Lima	
Capítulo 30	Tumores Renais, Ureterais e Adrenais	299
	Marcelo Livorsi da Cunha	
Capítulo 31	Câncer da Próstata	307
	Marcus Vinícius Grigolon	
Capítulo 32	Câncer de Bexiga	317
	Dalton Alexandre dos Anjos	
Capítulo 33	Câncer de Testículo	329
	Mariana Ferraz de Campos Mazo Ruiz	
Capítulo 34	Tumores Músculo-esqueléticos	339
	Maria Clementina P. Giorgi	
Capítulo 35	Tumores Cerebrais.....	347
	Antonio Fernando Gonçalves da Rocha Igor Ivan Bonnet Palencia José Leite Gondim Cavalcanti Filho Júlio César Silveira Oliveira Maria Elena Martins Diegues	
Capítulo 36	Tumores Neuroendócrinos.....	363
	Mariana da Cunha Lopes de Lima	
Capítulo 37	Câncer com Sítio Primário Desconhecido.....	379
	Sérgio Altino de Almeida	
Capítulo 38	Planejamento de Radioterapia com PET/CT	395
	João Luis Fernandes da Silva Samir Abdallah Hanna	
Capítulo 39	PET/CT Ósseo com Fluoreto- ¹⁸ F.....	409
	Bárbara Juarez Amorim Daniel Camisão Bortot Celso Dario Ramos	
Capítulo 40	Radiofármacos não-FDG para uso em PET/CT oncológico	417
	Allan de Oliveira Santos	

Parte 5	Efetividade Clínica e Perspectivas em PET/CT	427
Capítulo 41	Efetividade clínica	429
	José Soares Junior	
	Claudia Elisa Salazar Articulo	
	Arthur Martins Novaes Coutinho	
Capítulo 42	Custo-efetividade em PET/CT	437
	Paulo Schiavon Duarte	
	Irene Shimura Endo	
	Guilherme de Carvalho Campos Neto	
Capítulo 43	PET/CT: Panorama no mundo	451
	Marcelo Tatit Sapienza	
	Anneliese Rosmarie Gertud Fisher Thom	
	Índice Remissivo	457



PET/CT Ósseo com Fluoreto- ^{18}F

INTRODUÇÃO

O uso do íon fluoreto- ^{18}F para produzir imagens ósseas não é novo. Ele foi usado como radiotraçador para cintilografia óssea por Blau¹ em 1962 e por outros pesquisadores no início da década de 60. O fluoreto de sódio marcado com ^{18}F já era, nessa época, conhecido por suas características de rápida e elevada extração óssea, produzindo imagens do esqueleto de alta qualidade em menos de 1 hora após a sua administração venosa. Por ser um emissor pósitron, sua limitação era a alta energia dos fótons emitidos, fazendo com que a aquisição das imagens só pudesse ser realizada em mapeadores retilíneos e não nas câmaras cintilográficas comercializadas na época. Além disso, por ser produzido basicamente em ciclotrons, a disponibilidade desse radioisótopo era extremamente limitada. Sendo assim, ele foi abandonado quando surgiram os radiotraçadores marcados com tecnécio-99m, como o MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m), o mais utilizado em nosso meio para se realizar a cintilografia óssea.

Entretanto, com a recente disseminação dos equipamentos PET (positron emission tomography) e PET/CT (PET acoplado à tomografia computadorizada) para uso na rotina clínica de diversas instituições e com a instalação de múltiplos ciclotrons para a produção comercial de radioisótopos emissores de pósitrons, a utilização de fluoreto- ^{18}F como traçador ósseo tornou-se muito mais viável do que no passado. Vários trabalhos com fluoreto- ^{18}F e PET comprovaram a sua captação em lesões ósseas malignas e benignas^{2,3}. A partir de então, surgiram diversos estudos com esse radiofármaco, principalmente para

avaliar sua sensibilidade e especificidade na detecção de metástases ósseas de diversos tumores^{4,5}. Vários autores^{6,7} demonstraram que PET com fluoreto de sódio- ^{18}F é mais sensível e efetivo do que a cintilografia óssea com MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para a detecção de metástases ósseas.

Mais recentemente, o equipamento PET/CT tornou ainda mais interessante e promissora a possibilidade do uso do fluoreto de sódio marcado com ^{18}F para produzir imagens do metabolismo ósseo. PET/CT com fluoreto- ^{18}F possui diversas vantagens em relação à cintilografia óssea convencional:

1. Menor tempo entre a injeção do radiofármaco e o início da aquisição das imagens: as aquisições são feitas, em geral, a partir de 30 minutos após a injeção venosa, enquanto que no caso do MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aguarda-se um intervalo de 3 horas após a aplicação do radiotraçador (Figura 39.1).
2. Maior sensibilidade, já que os aparelhos PET possuem elevada resolução espacial e maior sensibilidade em relação às câmaras de cintilação convencionais. O ganho de sensibilidade com PET parece acontecer principalmente na detecção de lesões líticas. Isso porque uma mínima atividade osteoblástica acompanhando a lesão lítica, que pode não ser identificada na cintilografia óssea, pode ser detectada por PET^{8,9}.
3. Localização anatômica precisa das alterações encontradas nas imagens de fluoreto- ^{18}F , possibilitado pela fusão com as imagens de CT.
4. Possibilidade de se fazer uma correlação radiológica imediata com as imagens de CT, aumentando significativamente a especificidade do estudo.

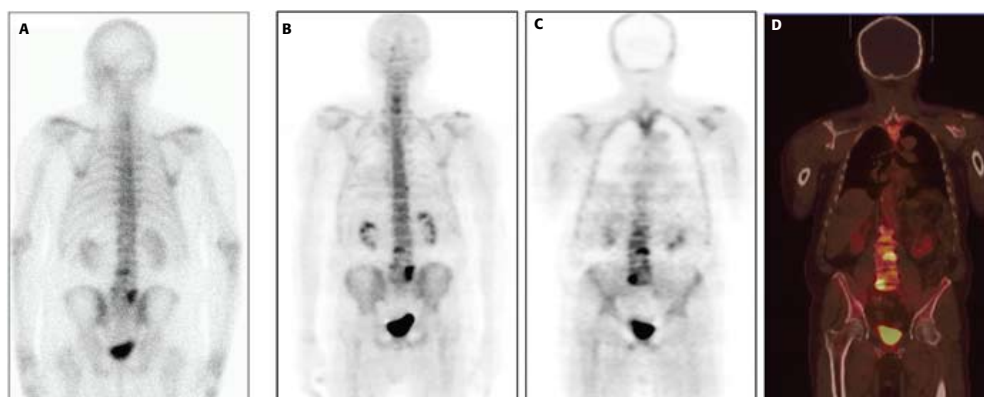


Figura 39.1 ▶ Cintilografia óssea na projeção posterior (A) e imagens de PET/CT ósseo com fluoreto (B a D), sendo: reconstrução tridimensional na projeção posterior (B), corte coronal de PET (C) e corte coronal correspondente da fusão PET/CT (D). A cintilografia óssea foi obtida 3 horas após a administração de $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ e as imagens PET foram iniciadas apenas 8 minutos após a injeção venosa de fluoreto- ^{18}F , tendo a aquisição das imagens prosseguido por mais 18 minutos (3 minutos/*bed position*). Notar que as lesões articulares ósteo-degenerativas presentes na coluna lombo-sacral apresentam captação visualmente mais intensa de fluoreto- ^{18}F do que de $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, mesmo nessas imagens PET adquiridas num momento intencionalmente precoce.

Uma limitação importante da cintilografia óssea é a sua baixa especificidade¹⁰, principalmente quando se observam uma ou poucas lesões no esqueleto. Nessas situações, é muito frequente solicitar-se correlação radiológica das alterações. No caso das imagens de PET/CT, essa correlação é imediata.

PRODUÇÃO, BIODISTRIBUIÇÃO E PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO

A produção de fluoreto- ^{18}F é quase que exclusivamente feita em ciclotrons pela reação: $^{18}\text{O} + \text{p} \rightarrow ^{18}\text{F} + \text{n}$, em que a substância alvo é a água enriquecida com ^{18}O . Após a produção, nenhum processamento químico é necessário, o que torna o custo inferior ao da produção de fluor-deoxiglicose- ^{18}F (FDG- ^{18}F).

A extração óssea de fluoreto- ^{18}F é elevada e rápida após a sua administração venosa. A sua biodistribuição é basicamente no esqueleto. Assim como os difosfonatos, ele também é eliminado por via urinária; sendo assim, os rins e a bexiga também são identificados nas imagens.

A captação desse radiotraçador pelo tecido ósseo ocorre em duas fases. Na primeira, o íon fluoreto é tro-

cado pelo íon OH^- na superfície da matriz de hidroxiapatita. Na segunda fase, o íon fluoreto migra para dentro da matriz cristalina do tecido ósseo onde é retido até que o osso se remodele¹¹. Uma hora após a administração do fluoreto- ^{18}F , apenas 10% da dose injetada permanece no

sangue¹. Isso se deve à mínima ligação do fluoreto- ^{18}F com as proteínas séricas¹². Essa é uma diferença fundamental entre o fluoreto- ^{18}F e o $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, que faz com que as imagens do fluoreto- ^{18}F possam ser adquiridas em menos de 1 hora após a sua administração venosa. Aproximadamente 30% do $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ apresenta ligação protéica e essa parcela é clareada muito lentamente da corrente sanguínea, fazendo com que as imagens só possam ser adquiridas com qualidade após aproximadamente 3 horas da sua injeção. (Figura 39.1).

Em geral, são adquiridas imagens do corpo inteiro com uma dose venosa de 148 MBq a 370 MBq (4 a 10 mCi) de fluoreto- ^{18}F . Essas doses proporcionam dosimetria semelhante à da cintilografia óssea com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tabela 39.1). As imagens de PET/CT podem ser iniciadas entre 30 e 60 minutos após a injeção venosa do radiofármaco, pelo tempo de 1 a 4 minutos por *bed position*, dependendo da dose injetada, do tamanho do paciente e do equipamento utilizado. Podem ser obtidas imagens de corpo inteiro ou, como no caso dos estudos com FDG- ^{18}F , apenas imagens da cabeça até as coxas, sem perda significativa de sensibilidade na maior parte das indicações oncológicas. Nesse caso, são adquiridas em geral apenas 6 a 7 *bed positions*, e, assim, o tempo entre a injeção do radiofármaco e a liberação do paciente pode ser inferior a 1 hora. Com esse protocolo, imagens de excelente qualidade e alta resolução são produzidas. É interessante ressaltar que a qualidade das imagens modifica-se muito pouco com a variação do tempo de aquisição por *bed position*¹³ (Figura 39.2).

Tabela 39.1 ▶ Comparação entre as dosimetrias dos estudos com MDP-^{99m}Tc e fluoreto-¹⁸F *

	MDP- ^{99m} Tc (518 MBq ou 14 mCi)	Fluoreto- ¹⁸ F (148 MBq ou 4 mCi)
Dose efetiva	3,0 mSv	4,0 mSv
Bexiga	24,9 mGy	32,6 mGy
Superfície óssea	32,6 mGy	5,9 mGy
Medula óssea	4,8 mGy	5,9 mGy

* Grant FD et al. *J Nucl Med* 2008, 49: 68-78 (ref. 23)



Figura 39.2 ▶ Imagens de PET com fluoreto-¹⁸F adquiridas com 4 min/bed position (em cima) e com 2 min/bed position (embaixo). Notar a excelente qualidade e a elevada resolução das imagens, mesmo reduzindo-se o tempo de aquisição à metade.

INDICAÇÕES EM ONCOLOGIA

Uma das mais bem estudadas aplicações do fluoreto- ^{18}F tem sido em oncologia, na pesquisa de metástases ósseas dos mais diversos tumores sólidos. Um dos estudos com maior casuística é o de Hetzel e colaboradores⁷, em que os autores analisaram 103 pacientes com câncer de pulmão e compararam PET ósseo com a cintilografia óssea. A cintilografia óssea subestimou a extensão da doença em 16 pacientes, o que correspondeu a quase metade dos pacientes com metástases ósseas. Além disso, o estudo com PET demonstrou menos lesões indeterminadas em relação à cintilografia óssea (3 lesões e 13, respectivamente). Esse mesmo trabalho também realizou PET com FDG- ^{18}F em 41 desses pacientes e detectou metástases ósseas em 8 de 10 pacientes que haviam sido positivos no estudo com fluoreto- ^{18}F .

Dois outros estudos^{6, 8} também compararam o PET com fluoreto- ^{18}F e a cintilografia óssea com MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para a pesquisa de metástases ósseas em diversos tumores sólidos. Em 44 pacientes⁶ com câncer de próstata, pulmão ou tireóide, as imagens de fluoreto- ^{18}F detectaram 96 lesões metastáticas, enquanto as de MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ detectaram apenas 46. A menor sensibilidade da cintilografia óssea ocorreu na detecção de metástases na coluna vertebral, sendo que o estudo com MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ detectou apenas 40% das metástases de coluna e 83% das lesões no restante do esqueleto.

Em outros 34 pacientes² com câncer de mama, o estudo com fluoreto- ^{18}F detectou 64 lesões metastáticas, enquanto o MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 29. Apenas uma lesão evidenciada por PET foi interpretada como indeterminada, enquanto a cintilografia óssea encontrou 14 lesões indeterminadas. PET com fluoreto- ^{18}F também foi capaz de detectar a presença de pequenas metástases na medula óssea.

Schirrmeister e colaboradores^{14, 16} compararam, prospectivamente, PET com fluoreto- ^{18}F com cintilografia óssea e ressonância magnética (RM) na detecção de metástases ósseas de 53 pacientes com câncer de pulmão de pequenas e não-pequenas células. Eles detectaram uma superioridade das imagens PET em relação à cintilografia óssea. PET detectou todos os pacientes com metástases ósseas (12) e a cintilografia óssea planar detectou apenas cinco pacientes. As imagens SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) da coluna vertebral foram capazes de detectar mais cinco pacientes com metástases na coluna. Todas as lesões detectadas por RM foram também detectadas por PET com fluoreto- ^{18}F .

É importante ressaltar que, muitas vezes, as imagens isoladas de fluoreto- ^{18}F não são capazes de diferenciar lesões malignas de benignas, pois esse radiofármaco é captado por diversas lesões ósseas benignas. Devido a sua alta

sensibilidade em detectar as mais diversas doenças ósseas, as imagens isoladas de fluoreto- ^{18}F podem apresentar especificidade tão limitada quanto à da cintilografia óssea em algumas situações. Por esse motivo, a associação de PET com CT é capaz de elevar de modo significativo a especificidade do método.

Mais recentemente, têm surgido trabalhos de fluoreto- ^{18}F com PET/CT. Even-Sapir e colaboradores¹⁵ compararam PET e PET/CT com fluoreto- ^{18}F . Os autores estudaram 44 pacientes com vários tipos de câncer e com suspeita de metástase óssea. As sensibilidades das imagens de PET e de PET/CT foram de 90% e 99%, respectivamente, e as especificidades foram de 72% e 97%, respectivamente. Sendo assim, como era esperado, o principal ganho da utilização de PET/CT foi o aumento da especificidade. Das 111 metástases identificadas com fluoreto- ^{18}F , 14% apresentavam aparência normal na CT.

Alguns trabalhos compararam cintilografia óssea com MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e PET/CT com fluoreto- ^{18}F . Even-Sapir e colaboradores¹⁶ estudaram 44 pacientes com carcinoma de próstata comparando a cintilografia óssea com o PET e o PET/CT com fluoreto- ^{18}F . Foram detectadas 156 lesões no total, entre benignas e metástases. Tanto PET como PET/CT com fluoreto- ^{18}F tiveram sensibilidades muito superiores à da cintilografia óssea, incluindo a cintilografia óssea com SPECT (100% para PET e PET/CT versus 61% para cintilografia óssea). Entretanto, mais uma vez, evidenciou-se a maior especificidade das imagens PET/CT em relação às de PET e à cintilografia óssea: 100% de especificidade para PET/CT versus 87% para PET e 79% para cintilografia óssea.

Até o presente momento, existem poucos estudos comparando PET com fluoreto- ^{18}F e PET com FDG- ^{18}F na detecção de metástases ósseas. Langsteger e colaboradores¹³ estudaram 20 pacientes com diferentes tipos de tumores e compararam esses dois radiotraçadores. Foi detectado um total de 150 lesões. Destas, 72 lesões foram positivas com os dois traçadores, 44 foram detectadas apenas com FDG- ^{18}F e 34 foram detectadas apenas com fluoreto- ^{18}F . As imagens de FDG- ^{18}F foram capazes de detectar melhor as metástases de medula óssea ou pequenas lesões osteolíticas que, provavelmente, se tratavam de lesões com pouco ou nenhum aumento da remodelação óssea cortical. O estudo com fluoreto- ^{18}F evidenciou melhor lesões ósseas metastáticas de tumores que tipicamente têm baixa captação de FDG- ^{18}F como o carcinoma de tireóide ou o carcinoma renal. Em contradição com esses resultados, alguns autores têm documentado que, apesar de o fluoreto- ^{18}F fixar-se em áreas com aumento da atividade osteoblástica, ele é um traçador altamente sensível na detecção de lesões líticas e de metástases iniciais na medula óssea e não somente para as lesões osteoblásti-

cas^{17, 2}. A atividade osteoblástica relativa que acompanha as lesões líticas de depósitos malignos na medula óssea é refletida por um aumento de captação de fluoreto-¹⁸F na periferia das lesões, mesmo quando mínimo. Em uma revisão, Even-Spahr¹⁷ mostra um caso de mieloma múltiplo que apresentava apenas duas lesões conhecidas, uma em um arco costal e outra em uma vértebra. As imagens de PET/CT com fluoreto-¹⁸F demonstraram múltiplas lesões ósseas que correspondiam a lesões líticas e algumas lesões medulares.

Aos poucos tem se observado que alguns achados da cintilografia óssea tradicional também ocorrem com PET com fluoreto-¹⁸F. Um desses achados é o fenômeno de *flare*, já bastante estudado com o MDP-^{99m}Tc, que também foi descrito com fluoreto-¹⁸F¹⁸. Esse fenômeno ocorre em lesões ósseas metastáticas que podem apresentar um aumento de intensidade durante o seu processo de cura. Wade e colaboradores¹⁸ descreveram um caso de câncer de mama com metástase óssea para uma vértebra em que se observava aumento da hipercaptação do fluoreto-¹⁸F após tratamento com quimioterapia e que ficou comprovado através de outras imagens, inclusive com FDG-¹⁸F, tratar-se de uma lesão já curada. Assim como pode ocorrer com MDP-^{99m}Tc, também já foi demonstrada a captação pulmonar de fluoreto-¹⁸F em metástases de partes moles secundárias a diversos tipos de tumores, como osteossarcoma e neuroblastoma^{2, 3} (Figura 39.3).

EXPERIÊNCIA DOS AUTORES

Num projeto de pesquisa conjunto do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN, São Paulo-SP), Clínica MN&D-Campinas e Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP, os autores compararam imagens de PET/CT com fluoreto-¹⁸F e cintilografia óssea com MDP-^{99m}Tc¹⁹⁻²¹.

Numa análise inicial, foi realizada a comparação quantitativa da captação óssea de fluoreto-¹⁸F nas imagens

de PET/CT com a captação de MDP-^{99m}Tc em imagens de cintilografia óssea¹⁹. Neste estudo, foram quantificados o tecido ósseo normal, tecido ósseo acometido por doenças osteo-degenerativas e por metástases ósseas. Foram estudados 10 pacientes, sendo analisado um total de 12 lesões benignas (processos degenerativos osteo-articulares ou entesopatias) e 11 metástases ósseas. A captação óssea relativa de fluoreto-¹⁸F foi 1,5 vez maior que a de MDP-^{99m}Tc no tecido ósseo normal e 2 vezes maior nas lesões ósseas. A captação relativa foi ainda mais intensa nas lesões malignas (captação de fluoreto-¹⁸F 2,1 vezes maior que a de MDP-^{99m}Tc) do que nas benignas (1,7 vez maior). Assim, concluiu-se que o fluoreto-¹⁸F é um radiofármaco mais favorável para a realização de imagens ósseas, por apresentar maior captação relativa no tecido ósseo. Essa diferença de captação relativa foi progressivamente maior quando se comparou tecido ósseo normal, lesões benignas e metástases ósseas, o que reforça o potencial do fluoreto-¹⁸F na pesquisa de doença óssea metastática.

Em outro estudo^{20, 21} que incluiu um total de 42 pacientes, foram avaliadas prospectivamente imagens inconclusivas de cintilografias ósseas com MDP-^{99m}Tc para a pesquisa de metástases ósseas. O objetivo foi testar a capacidade das imagens de PET/CT com fluoreto-¹⁸F em solucionar essas alterações duvidosas, que são relativamente comuns na cintilografia óssea. Foram estudados pacientes portadores de diversos tipos de câncer: mama (20), próstata (9), pulmão (3), câncer de reto (2), tumor primário desconhecido (2), adenocarcinoma de cólon (1), câncer de esôfago (1), câncer de ovário (1), melanoma (1), carcinoma hepatocelular (1) e câncer gástrico (1). Todos esses pacientes apresentavam cintilografias ósseas convencionais inconclusivas, nas quais foram encontradas 95 lesões indeterminadas. As imagens de PET/CT com fluoreto-¹⁸F identificaram todas as lesões visualizadas nas cintilografias ósseas, com precisão anatômica muito superior. De

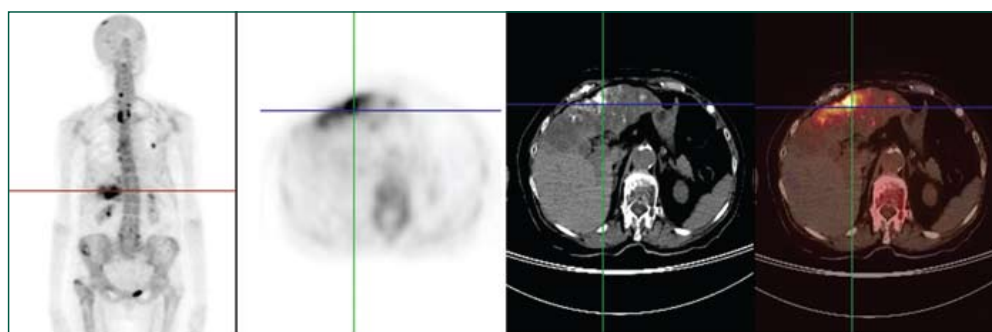


Figura 39.3 ▶ Captação de fluoreto-^{99m}Tc em metástase hepática calcificada de câncer de mama.

acordo com os estudos de PET/CT ósseo, 28 lesões de 18 pacientes inconclusivas na cintilografia óssea correspondiam a metástases ósseas. As outras 67 lesões encontradas em 24 pacientes foram consideradas benignas, segundo as imagens de PET/CT com fluoreto- ^{18}F . Após um período de 12 a 24 meses da realização das imagens de fluoreto- ^{18}F , os pacientes foram reavaliados, tendo sido analisados dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem (RX, CT e RM). A análise evolutiva dos pacientes confirmou que o estudo PET/CT havia classificado corretamente como metástases 23 de 28 lesões. Todas as 67 lesões classificadas por PET/CT como negativas para metástases eram verdadeiramente benignas. Apenas 2 lesões permaneceram como inconclusivas inclusive nas imagens de PET/CT. Essas lesões mostraram-se benignas no *follow up*.

Foram, ainda, encontradas 24 metástases ósseas adicionais em 11 pacientes, 21 delas confirmadas como me-

tastáticas no *follow up*. Duas foram inconclusivas e uma lesão não pode ser avaliada no seguimento.

Na análise por lesão, PET/CT com fluoreto- ^{18}F apresentou sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% para classificar como metástases ósseas as lesões inconclusivas da cintilografia óssea; a especificidade foi de 93,1% e a acurácia de 94,7%. Na análise por paciente, talvez a mais importante, PET/CT com fluoreto- ^{18}F apresentou sensibilidade de 100% na determinação dos pacientes com metástases, especificidade de 96% e acurácia de 97,6%. Portanto, o método mostrou-se muito eficiente para excluir os pacientes que não apresentavam metástases ósseas, apesar da cintilografia óssea inconclusiva (Figura 39.4).

Esses dados preliminares estão de acordo com a literatura e sugerem fortemente que PET/CT ósseo com

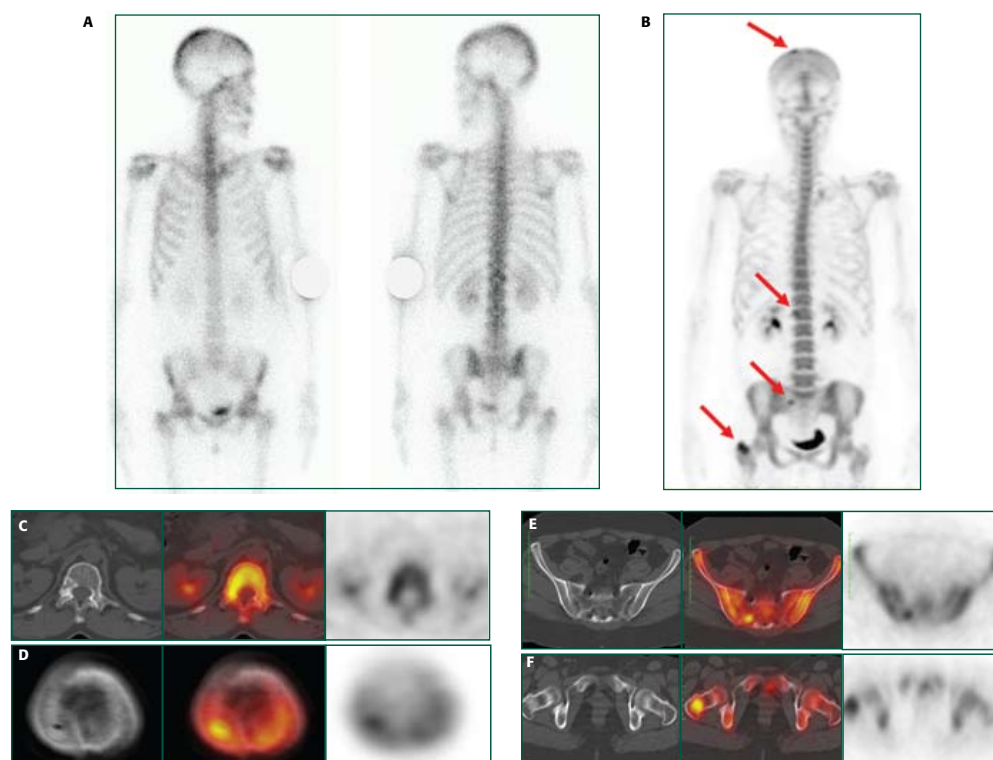


Figura 39.4 ▶ Paciente de 41 anos, portadora de câncer de mama, realizou cintilografia óssea com $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ que mostrou alteração inconclusiva em L1 (A). A reconstrução tridimensional do estudo PET com fluoreto- ^{18}F evidenciou, além da lesão em L1, outras 3 áreas hipercaptantes: na calota craniana, bacia e fêmur direito (B). Cortes tomográficos de PET, CT e fusão PET/CT de cada uma dessas lesões evidenciaram, com precisa localização anatômica, pequenas metástases liticas no pedículo direito de L1 (C) e osso parietal direito (D) e lesões discretamente blásticas no sacro (E) e trocânter femoral direito (F). Notar que, mesmo em análise retrospectiva, não seria possível identificar todas as lesões utilizando apenas as imagens de CT e cintilografia óssea.

fluoreto-¹⁸F apresenta especificidade muito superior à da cintilografia óssea convencional, com baixo índice de achados inconclusivos. Apresenta, ainda, sensibilidade significativamente maior e proporciona localização anatômica mais precisa das lesões.

CUSTO-EFETIVIDADE EM ONCOLOGIA

Até o momento existe na literatura apenas um artigo avaliando a custo-efetividade do fluoreto-¹⁸F na pesquisa de metástases ósseas de 103 pacientes com câncer pulmonar de pequenas e não-pequenas células⁷. Esses autores compararam a custo-efetividade do PET com fluoreto-¹⁸F, da cintilografia óssea planar e da cintilografia óssea com SPECT. A cintilografia óssea planar identificou apenas 51% das metástases ósseas. Dos 13 pacientes que foram falsos negativos com a cintilografia óssea planar, 9 foram detectados com a cintilografia óssea com SPECT e 11 foram detectados com o fluoreto-¹⁸F. Lesões indeterminadas estavam presentes em 13% dos pacientes na cintilografia óssea, em 10% dos pacientes na cintilografia óssea com SPECT e em 4% dos pacientes com fluoreto-¹⁸F. Todos os pacientes com lesões indeterminadas com um desses exames foram submetidos à RM. A cintilografia óssea com SPECT foi o exame mais custo-efetivo. Entretanto, os autores fazem a observação de que, esse exame leva um tempo de aquisição muito superior ao de PET e mais pacientes tem de ser submetidos a dois exames (cintilografia óssea e RM).

É importante se observar que o estudo de Hetzel e colaboradores foi realizado com PET. Com certeza os resultados de custo-efetividade de PET/CT seriam bastante diferentes, provavelmente, aumentando a chance do método mostrar-se custo-efetivo, já que a CT reduziria extremamente a quantidade de resultados inconclusivos. Outro ponto importante a ser lembrado é que esse estudo foi realizado na Alemanha. Para o Brasil teríamos de levar em conta os nossos custos para cada um desses exames.

Assim, por enquanto, a cintilografia óssea parece ser o método de melhor custo-efetividade para a detecção de metástases ósseas, que permite uma avaliação do corpo todo com uma alta sensibilidade, principalmente para as metástases osteoblásticas e com baixo custo²². Até o momento, PET/CT com fluoreto-¹⁸F não pode ainda ser encarado como uma modalidade de imagem rotineira na avaliação de metástases ósseas. Alguns autores sugerem o seu uso, o que parece bastante plausível, em pacientes com suspeita clínica de metástase óssea e cintilografia óssea negativa e em pacientes com tumores que se apresentam com metástases ósseas predominantemente líticas¹⁶.

Duas grandes revisões^{13, 23} têm sugerido que em alguns anos o fluoreto-¹⁸F, provavelmente, substituirá o

MDP-^{99m}Tc na avaliação rotineira do esqueleto em praticamente todos os casos.

INDICAÇÕES EM LESÕES BENIGNAS

Muito menos documentada tem sido a utilização de PET com fluoreto-¹⁸F na avaliação de lesões ósseas benignas. Dois trabalhos^{24, 25} utilizaram o PET com fluoreto-¹⁸F na pesquisa de lesões ósseas em crianças e adolescentes com dores lombares, uma indicação bastante clássica da cintilografia óssea convencional.

Ovadia e colaboradores²⁴ estudaram 15 adolescentes portadores de dor lombar com PET/CT com fluoreto-¹⁸F. Dez pacientes tiveram achados positivos sendo 4 casos de espondilólise, 2 fraturas de processo transversal, 1 fratura da faceta, 2 osteoma osteóide, 1 osteíte púbica, 1 sacroileite e 2 hérnias de disco. Alguns pacientes tiveram duas patologias coexistindo. Os autores concluem que, devido aos custos, PET com fluoreto-¹⁸F só seria indicado nos casos de dor mais prolongada em que outras modalidades de imagem foram inconclusivas.

Lim e colaboradores²⁵ estudaram 94 crianças com dor lombar com PET com fluoreto-¹⁸F. PET foi capaz de detectar alguma alteração em 55% dos pacientes sendo que as alterações mais comuns foram: 34% de stress na pars interarticularis/pedículo, 16% de injúria no processo espinhoso, 14% de injúria no corpo do anel apofisário, 7% de stress na articulação entre uma vértebra de transição e o sacro e 3% de sacroileite.

Outro estudo avaliou a aplicação do fluoreto-¹⁸F na detecção da soltura asséptica de prótese de joelho²⁶. Os autores estudaram 14 próteses de joelho com dor. Uma captação intermediária ou intensa ao longo da prótese no componente tibial ou femoral foi suspeita de soltura. O diagnóstico foi confirmado por cirurgia ou pela evolução do paciente. Os autores encontraram uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 56%.

Um estudo prospectivo avaliou PET com fluoreto-¹⁸F para monitorar a resposta da doença de Paget ao tratamento²⁷. Quinze pacientes foram estudados antes, após 1 mês e após 6 meses do início do tratamento com bifosfonados. No estudo basal todos os pacientes tiveram captação aumentada de fluoreto-¹⁸F e após um mês do tratamento todos continuaram com captação aumentada, mas apresentaram uma redução de captação em torno de 25%. Seis meses após o tratamento, a captação apresentou uma redução adicional em torno de 25% novamente. Nesse estudo, o fluoreto-¹⁸F foi capaz de avaliar a eficácia do tratamento da doença de Paget.

É importante observar que nenhum desses trabalhos para avaliação de doenças ósseas benignas fez uma comparação direta com a cintilografia óssea convencional.

REFERÊNCIAS

1. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962;3: 332-334.
2. Hoh CK, Hawkins RA, Dalbom M, et al. Whole body skeletal imaging with [18F]fluoride ion and PET. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:34-41.
3. Tse N, Hoh C, Hawkins R, Phelps M, Glaspy J. Positron emission tomography diagnosis of pulmonary metastases in osteogenic sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 1994; 17: 22-25.
4. Petren-Mallmin M, Andreasson I, Ljunggren O, et al. Skeletal metastasis from breast cancer: uptake of 18F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol* 1998; 27:72-76.
5. Hoegerle S, Juengling F, Otte A, et al. Combined FDG and [18F] fluoride whole body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging? *Radiology* 1998; 209:253-258.
6. Schirrmeyer H, Gohlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detect osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1623-1629.
7. Hetzel M, Arslanemir C, Konig HH, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2206-2214.
8. Schirrmeyer H, Gohlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17: 2381-2389.
9. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med* 2001;31:50-61.
10. Wall HVD. The evaluation of malignancy: metastatic bone disease. In: Murray IPC, Ell PJ (eds.). *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Churchill Livingstone, London 1998: 1169-1184.
11. Costas A, Woodard HQ, Laughlin JS. Depletion of 18F from blood flowing through bone. *J Nucl Med* 1970;11: 43-45.
12. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;31: 28-49.
13. Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 2006; 36:73-92.
14. Schirrmeyer H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of clinical value of planar bone scan, SPECT and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1800-1804.
15. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 272-278.
16. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high risk prostate cancer: 99mTc-MDP par bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287-297.
17. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. 18F-fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 462-469.
18. Wade AA, Scott JA, Kuter I, Fischman AJ. Flare response in 18F-fluoride ion PET bone scanning. *AJR* 2006; 186: 1783-1786.
19. Ruiz PPG, Oki GCR, Gapski SB, et al. Comparação da Captação Óssea de Fluoreto-18F em Imagens de PET/CT com a Captação Óssea de MDP-99mTc em Imagens de Cintilografia Óssea. *Radiol Bras* 2008; 41 Suppl 1: 93 (abstract).
20. Bortot DC, Oki GCR, Amorim BJ, et al. 18F-Fluoride PET/CT in Patients with Equivocal Bone Scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 Suppl 2: 353 (abstract).
21. Oki GCR, Amorim BJ, Gapski SB, et al. PET/CT Ósseo com Fluoreto-18F em Pacientes com Alterações Inconclusivas na Cintilografia Óssea para Pesquisa de Metástases. *Radiol Bras* 2008; 41 Suppl 1: 111 (abstract).
22. Ghanem N, Uhl M, Brink I, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *EJR* 2005; 55: 41-55.
23. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med* 2008; 49: 68-78.
24. Ovadia D, Metser U, Lievshitz G, et al. Back pain in adolescents: assessment with integrated 18F-fluoride positron-emission-tomography-computed tomography. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 90-93.
25. Lim R, Fahey FH, Drubach LA, et al. Early experience with 18F sodium fluoride bone PET in young patients with back pain. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 277-282.
26. Sterner T, Pink R, Freudenberg L, Jentzen T, et al. The role of [18F]fluoride positron emission tomography in the early detection of aseptic loosening of total knee arthroplasty. *International Journal of Surgery* 2007; 5: 99-104.
27. Installé J, Nzeusseu A, Bol A, et al. 18F-fluoride PET for monitoring therapeutic response in Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 2005; 46: 1650-1658.

CONCLUSÕES GERAIS

- PET/CT ósseo com fluoreto-¹⁸F apresenta alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo para a exclusão de metástases ósseas em pacientes com achados inconclusivos na CO.
- PET/CT com fluoreto-¹⁸F proporciona localização anatômica mais precisa das lesões, devido à correlação imediata com as imagens de CT, o que aumenta a especificidade do estudo e reduz muito a necessidade de exames adicionais.
- PET/CT com fluoreto-¹⁸F apresenta logística para a realização do procedimento mais favorável do que a CO, com menor tempo entre a injeção do radiofármaco e a aquisição das imagens e menor tempo no equipamento, além de nunca necessitar de imagens adicionais.

References

1. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45.
2. Hofbauer LC, Rachner TD, Coleman RE, Jakob F. Endocrine aspects of bone metastases. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(6):500-12.
3. Johnston AD. Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1970;73:8-32.
4. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(24):1785-91.
5. Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto LL, Madsen MT, Bushnell DL, et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood.* 1994;83(4):958-63.
6. Thrall JH. Technetium-99m labeled agents for skeletal imaging. *CRC critical reviews in clinical radiology and nuclear medicine.* 1976;8(1):1-31.
7. Bares R. Skeletal scintigraphy in breast cancer management. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine.* 1998;42(1):43-8.
8. Ell PJ. Skeletal imaging in metastatic disease. *Current opinion in radiology.* 1991;3(6):791-6.
9. Nicolini A, Ferrari P, Sagripanti A, Carpi A. The role of tumour markers in predicting skeletal metastases in breast cancer patients with equivocal bone scintigraphy. *British journal of cancer.* 1999;79(9-10):1443-7.
10. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55(4):374-410.
11. Ndlovu X, George R, Ellmann A, Warwick J. Should SPECT-CT replace SPECT for the evaluation of equivocal bone scan lesions in patients with underlying malignancies? *Nuclear medicine communications.* 2010;31(7):659-65.
12. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2006;47(2):287-97.
13. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta oncologica.* 2015:1-9.
14. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Seminars in nuclear medicine.* 2001;31(1):50-61.
15. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 1962;3:332-4.
16. Silberstein EB, Saenger EL, Tofe AJ, Alexander GW, Jr., Park HM. Imaging of bone metastases with 99m Tc-Sn-EHDP (diphosphonate), 18 F, and skeletal radiography. A comparison of sensitivity. *Radiology.* 1973;107(3):551-5.
17. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl):2927-33.
18. Picchio M, Giovannini E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Current opinion in urology.* 2011;21(3):230-6.
19. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3375-9.
20. Galasko CS. Skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(210):18-30.
21. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 1992;33(5):633-42.

22. Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, Dequeker J, Bouillon R, Mortelmans L, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1997;38(12):1970-6.
23. Charkes ND, Makler PT, Jr., Philips C. Studies of skeletal tracer kinetics. I. Digital-computer solution of a five-compartment model of [18F] fluoride kinetics in humans. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1978;19(12):1301-9.
24. Toegel S, Hoffmann O, Wadsak W, Ettlinger D, Mien LK, Wiesner K, et al. Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralisation! A study with 99mTc-MDP, 153Sm-EDTMP and 18F-fluoride on osteoblasts. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(4):491-4.
25. Cook GJ. PET and PET/CT imaging of skeletal metastases. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2010;10:1-8.
26. Segall GM. PET/CT with sodium 18F-fluoride for management of patients with prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(4):531-3.
27. Ohnonsa J, Michaud L, Balogova S, Paycha F, Nataf V, Chauchat P, et al. Can we achieve a radionuclide radiation dose equal to or less than that of Tc-99m-hydroxymethane diphosphonate bone scintigraphy with a low-dose F-18-sodium fluoride time-of-flight PET of diagnostic quality? *Nuclear medicine communications*. 2013;34(5):417-25.
28. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, et al. SNM practice guideline for sodium 18F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(11):1813-20.
29. Blake GM, Moore AE, Fogelman I. Quantitative studies of bone using (99m)Tc-methylene diphosphonate skeletal plasma clearance. *Seminars in nuclear medicine*. 2009;39(6):369-79.
30. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(1):68-78.
31. Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone*. 2012;50(1):128-39.
32. Hetzel M, Arslanemir C, Konig HH, Buck AK, Nussle K, Glatting G, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2206-14.
33. Yu EY, Duan F, Muzi M, Deng X, Chin BB, Alumkal JJ, et al. Castration-resistant prostate cancer bone metastasis response measured by 18F-fluoride PET after treatment with dasatinib and correlation with progression-free survival: results from American College of Radiology Imaging Network 6687. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(3):354-60.
34. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Quinn B, Shields AF. 18F-fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(2):222-8.
35. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584-93.
36. Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang SC, et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate international*. 2015;3(1):10-5.
37. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(10):1766-74.
38. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nuclear medicine communications*. 2013;34(10):935-45.

39. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(10):1623-9.
40. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2381-9.
41. Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, Glaspy JA, Seeger LL, Choi Y, et al. Whole body skeletal imaging with [18F]fluoride ion and PET. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(1):34-41.
42. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zurriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(2):272-8.
43. Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, Djang DS, Haseley DR. Newer PET application with an old tracer: role of 18F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34(5):1295-316.
44. Shen CT, Qiu ZL, Han TT, Luo QY. Performance of 18F-fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2015;40(2):103-10.
45. Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC, Gapski SB, Santos AO, Lima MC, et al. (1)(8)F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(11):1730-6. 46.
http://www.iel.unicamp.br/biblioteca/arquivos/Normalizacao_Bib_IEL_032009.pdf (pág.8).

ANEXOS

1.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 26/02/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 052/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0040.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "COMPARAÇÃO DO PET/CT ÓSSEO UTILIZANDO FLUORETO-18F COM A CINTILOGRAFIA ÓSSEA CONVENCIONAL EM PACIENTES COM DOENÇAS ONCOLÓGICAS OU ORTOPÉDICAS".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Celso Dário Ramos

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / FCM/ UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/02/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/02/09 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Comparar o PET/CT ósseo utilizando fluoreto-18F com a cintilografia óssea convencional.

III - SUMÁRIO

O fluoreto-18F é um radiotraçador para PET (positron emission tomography) que é captado pelos ossos. Usualmente, o MDP-99mTc é o radiofármaco de escolha para se realizar a cintilografia óssea, tanto na pesquisa de metástases ósseas, como na avaliação de lesões ortopédicas. Recentemente, alguns trabalhos têm sugerido que o fluoreto-18F poderá substituir o MDP-99mTc na avaliação rotineira do esqueleto. O PET/CT (aparelho PET acoplado a uma tomografia computadorizada) com fluoreto-18F parece possuir algumas vantagens em relação à cintilografia óssea convencional: imagens mais rápidas; maior sensibilidade; localização anatômica mais precisa das alterações encontradas; aumento da especialidade devido à correlação imediata com a tomografia computadorizada.

Existem apenas poucos trabalhos na literatura comparando PET/CT-fluoreto-18F com cintilografia óssea. O objetivo do presente trabalho é confirmar se o PET-CT tem maior sensibilidade e especificidade na localização de lesões ósseas blásticas e líticas e a utilidade clínica das informações obtidas. Além disso, o estudo pode identificar situações clínicas em que esse novo método seja custo efetivo para substituir a cintilografia óssea tradicional. Serão estudados 60 pacientes que já possuam indicação para realizar a cintilografia óssea convencional no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Os pacientes que concordarem em participar do trabalho realizarão o PET/CT gratuitamente em uma clínica privada.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trabalho que reputo importantíssimo no desenvolvimento de métodos complementares diagnósticos. O TCLE está claro e objetivo, faltando apenas o telefone deste CEP que deverá ser

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

providenciado. Não vejo do ponto de vista ética nada que impeça a realização desta pesquisa. Recomendamos acrescentar o telefone do CEP/FCM para eventuais denúncias e/ou reclamações..

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada. O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de fevereiro de 2008.

Prof. Dra. Carmen ^{Colley} Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

**SPRINGER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 13, 2015

This is a License Agreement between Daniel Bortot ("You") and Springer ("Springer") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Springer, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3687300103920
License date	Aug 13, 2015
Licensed content publisher	Springer
Licensed content publication	European Journal of Nuclear Medicine
Licensed content title	18F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy
Licensed content author	Daniel C. Bortot
Licensed content date	Jan 1, 2012
Volume number	39
Issue number	11
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Full text
Number of copies	1
Author of this Springer article	Yes and you are the sole author of the new work
Order reference number	None
Title of your thesis / dissertation	18F-FLUORIDE PET/CT IS HIGHLY EFFECTIVE FOR EXCLUDING BONE METASTASES IN PATIENTES WITH EQUIVOCAL BONE SCINTIGRAPHY
Expected completion date	Oct 2015